

证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2002 12 31

申 请 号： 02 1 59419.8

申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 碘酰苯胺类衍生物及其医药用途

申 请 人： 中国人民解放军军事医学科学院放射医学研究所；北京鲁
银利华医药科技发展有限公司

设计人： 孙庄蓉； 吴祖泽； 刘爱全； 唐仲雄

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

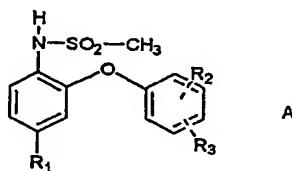
中华人民共和国
国家知识产权局局长

王素川

2004 年 1 月 17 日

权利要求书

1. 具有下述式 (I) 结构化合物或其溶剂化物或其水合物



式 (I)

式 (I) 中: A 表示药物上可接受的有机胺, R₁, R₂, R₃ 分别为各种取代基团。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 A 为反式-4-甲基-环己胺或反式-4-特丁基-环己胺。
3. 权利要求 1 的化合物, 其为 4-硝基-2-苯氧基-甲烷磺酰苯胺的反式 4-甲基-环己胺盐。
4. 权利要求 1 的化合物, 其为 4-硝基-2-(4'-甲氧基-苯氧基)-甲烷磺酰苯的反式 4-甲基-环己胺盐。
5. 权利要求 1 的化合物, 其为 4-硝基-2-(2'-硝基-4'-甲氧基-苯氧基)-甲烷磺酰苯的反式 4-甲基-环己胺盐。
6. 一种消炎镇痛药物组合物, 包括权利要求 1 化合物及药用赋形剂或载体。
7. 根据权利要求 7 所述的药物组合物, 其制剂为片剂、胶囊剂、注射剂或颗粒剂等药用剂型。
8. 权利要求 1 所述化合物在制备消炎镇痛药物中的应用。

说明书

磺酰苯胺类衍生物及其医药用途

技术领域

本发明属于非甾体类消炎镇痛化合物，该发明涉及新的在制备消炎镇痛药物中的应用，此系磺酰苯胺衍生物。

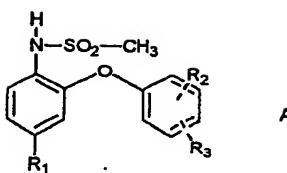
技术背景

非甾体抗炎药物(NSAID)具有消炎镇痛作用，已在临幊上广泛应用于治疗各种炎症(如骨关节炎，呼吸道炎症)或肿瘤、血栓性脉管炎、手术后疼痛，经痛，耳鼻喉科疾病，以及外伤后疼痛、炎症及发烧等症状，特别是关节炎中更为常用。自1970年后已发现前列腺素在引起炎症发病中的作用，以及与之有关的环氧化酶是前列腺素的合成酶。当然前列腺素的有利作用亦为人们所证实，如对于肠胃道细胞有保护作用，维护正常的肾功能，及有利于血小板聚集等。后来又发现环氧化酶(COX)可分为二种，COX₁及COX₂，而后者多位于炎症部位，因此COX₂的抑制剂可影响该部位前列腺素的生成而具有消炎镇痛作用，但副作用如胃肠道溃疡和出血等则可大为减轻，当然其还能抑制并清除有害的超氧自由基，过氧化氢自由基，抑制血小板活化因子的合成，抑制 α -肿瘤坏死因子(TNF- α)的释放，抑制蛋白水解酶，抑制组胺释放等等亦有助于抗炎、止痛的效果。其抗炎、止痛、解热作用，在各种实验模型均已证实。因此属于COX₂抑制剂的非甾体抗炎药物(NSAID)是在临幊上常用药物。其中尼美舒利则更以效果显著，毒副作用低而广为应用。但近年来发现即使尼美舒利，它仍有相当的肝脏毒性。因此，我们对之进行修饰，以便能获得疗效更高、副作用更小的抗炎镇痛药物。

发明内容

本发明的目的是改变磺酰苯胺结构，以便提高疗效，减低副作用，提供更好的制备消炎镇痛药物及药物组合。

根据本发明之目的，所提供的磺酰苯胺类化合物具有下述结构：



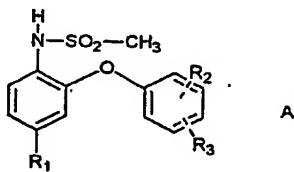
式 (I),

其中 A 表示药物上可接受的有机胺，R₁、R₂、R₃ 分别为各种取代基团。
优选的有机胺是反式 4-甲基-或反式 4-特丁基-环己胺。

根据本发明，优选的式 (I) 化合物是 4-硝基-2-苯氧基甲烷磺酰苯胺、4-硝基-2-(4'-甲氧基-苯氧基)-甲烷磺酰苯胺、4-硝基-2-(2'-硝基-4'-甲氧基-苯氧基)-甲烷磺酰苯胺的反式 4-甲基-环己胺盐；

同时，本发明式 (I) 化合物盐也包括其适宜的药物上可接受的溶剂化物、水合物及其环糊精包结物。

本发明还涉及用于预防或治疗各种炎症、疼痛等的药物组合物，其包括式 (I) 化合物及药用载体。



式 (I)

其中，A 表示药物上可接受的有机胺，R₁、R₂、R₃ 分别为各种取代基团。

根据本发明，本发明式 (I) 化合物可以单独使用或以药物组合物的形式使用。本发明药物组合物可通过口服、非肠道或局部给药途径给药。给药剂型有片剂、胶囊、溶液、注射液、栓剂、贴剂、软膏等。

根据本发明，本发明的药物组合物可按本领域已知方法制备，例如将式 (I) 化合物与药用载体混合。

根据本发明，本发明的式 (I) 化合物可通过将 4-硝基-2-苯氧基-甲烷磺酰苯胺（其制备方法见陈双环、罗成 华西药学杂志 1998, 13 (3): 180 中所述）或 4-硝基-2-(4'-甲氧基-苯氧基)-甲烷磺酰苯胺或 4-硝基-2-(2'-硝基-4'-甲氧基-苯氧基)-甲烷磺酰苯胺与反

式 4-甲基-环己胺反应制备。

本发明还提供了用于治疗和/或预防各种炎症、疼痛等症的式(I)化合物和/或其药物上可接受的溶剂化物或其水合物或其环糊精包结物。

式(I)化合物可以用下列实施例合成, 纯化, 结晶。

具体实施方式

下面的实施例将详细说明本发明, 但对本发明权利要求无任何限制作用。

实施例 1 化合物的制备

甲: 4-硝基-2-苯氧基甲烷磺酰苯胺反式-4-甲基-环己胺盐的制备

将 6.17 克 4-硝基-2-苯氧基-甲烷磺酰苯胺, 溶解在 25ml 丙酮中, 在搅拌、室温下, 滴加 2.37 克反式-4-甲基-环己胺, 加热 1 小时, 减压除去部分溶剂, 残余物放置过夜, 析出鲜黄色针状结晶, 滤集。乙醇重结晶, 得到 4-硝基-2-苯氧基-甲烷磺酰苯胺反式-4-甲基-环己胺盐 6.54 克 (收率 77.6%), 熔点 149-151°C。

分子式 $C_{20}H_{21}N_3O_5S$ 分子量 421.51

元素分析: 理论值 C 56.99%, H 6.46%, N 9.97%

实验值 C 57.00%, H 6.49%, N 9.92%

乙: 4-硝基-2-(4'-甲氧基-苯氧基)-甲烷磺酰苯胺的制备

将 3.6 克 (0.01227 mole) 2-(4'-甲氧基-苯氧基)-甲烷磺酰苯、30ml 冰醋酸、12ml 醋酐, 置于装有搅拌器、温度计及滴液漏斗的 100ml 三颈瓶中, 搅拌, 加热至 85-90°C 之间, 慢慢滴加 3 克硝酸, 毕后, 于 90°C 继续搅拌 4 小时, 放置, 冷却, 析出黄色结晶。该结晶经硅胶柱层析, 用二氯甲烷洗脱, 收集 $R_f=0.796$ 的流份, 合并洗脱液, 减压浓缩, 得淡黄色固体。该固体用乙醇重结晶, 得淡黄色结晶 3.5 克 (收率 84.3%)。熔点 130-132°C。

分子式 $C_{14}H_{14}N_2O_6S$ 分子量 338.33

元素分析: 理论值 C 49.70%, H 4.70%, N 8.28%

实验值 C 49.62%, H 4.11%, N 8.07%

丙: 4-硝基-2-(2'-硝基-4'-甲氧基-苯氧基)-甲烷磺酰苯胺的制备

方法同乙: 收集 $R_f=0.13$ 的流份。得产品克 0.9 克 (收率 21.5%)。

熔点: 185-187°C。

分子式 $C_{14}H_{13}N_3O_8S$ 分子量 383.33

元素分析: 理论值 C 43.87 %, H 3.42 %, N 10.96 %

实验值 C 43.98 %, H 3.19 %, N 10.69 %

丁: 2-苯氧基-1、4-二甲烷磺酰苯胺的制备

将 4.74 克 (0.01697 mole) 4-氨基- (2-苯氧基) - 甲烷磺酰苯胺, 置于 50ml 三口瓶中, 加入 10ml 吡啶, 搅拌, 加热, 溶温 80°C 左右, 待 4-氨基- (2-苯氧基) - 甲烷磺酰苯胺全部溶解后, 于内温 70 °C 左右慢慢滴加甲磺酰氯, 滴毕后, 继续搅拌 1 小时, 放冷, 在搅拌下滴入 10% HCl, 约用 40ml 调至 pH2, 析出类白色固体, 滤集, 水洗至中性, 用无水乙醇加活性碳脱色, 最后得结晶 4.24 克 (收率 70.2%)。熔点: 157-159°C。

分子式 $C_{14}H_{16}N_2O_8S_2$, 分子量 356.41

元素分析: 理论值 C 47.18 %, H 4.53 %, N 7.86 %

实验值 C 47.33 %, H 4.40 %, N 8.03 %

实施例 2 生物学评价

下述的生物学实验中, 主要观察了各化合物对小鼠醋酸扭体镇痛反应及抗小鼠角叉菜足炎的作用, 以尼美舒利为阳性对照药, 对其治疗效果进行初步评价。结果见下表:

表 1 口服尼美舒利及其衍生物拮抗小鼠醋酸扭体反应的效果

| 药物 | 剂量 Mm/kg | 动物数 | 扭体次数 (M ± SD) |
|----------------|-------------|-----|------------------|
| DMSO 对照 | | 14 | 32.4 ± 24.1 |
| 尼美舒利 | 0.32 | 9 | 22.0 ± 16.9 |
| | 0.97 | 9 | 14.7 ± 11.3* |
| S ₁ | 0.97 | 10 | 11.7 ± 14.2* |
| S ₂ | 0.32 | 10 | 20.6 ± 18.8 |
| S ₃ | 0.97 | 10 | 5.3 ± 6.4** # |
| S ₅ | 0.97 | 10 | 34.5 ± 16.2 |

与 DMSO 对照比, *P<0.05 ** P<0.01

与尼美舒利比, #P<0.05

表 2 口服尼美舒利及其衍生物拮抗小鼠醋酸扭体反应的效果

| 药物 | 剂量 Mm/kg (mg/kg) | 动物数 | 扭体次数 |
|----------------|---------------------|-----|----------------|
| | | | (M ± SD) |
| DMSO 对照 | | 10 | 48.9 ± 11.9 |
| 尼美舒利 | 0.97 (300) | 10 | 14.8 ± 11.7 ** |
| S ₆ | 0.485 (164) | 5 | 11.4 ± 5.3 ** |
| | 0.97 (328) | 10 | 10.8 ± 11.4 ** |
| S ₇ | 0.485 (186) | 5 | 18.4 ± 14.2 ** |
| | 0.97 (372) | 10 | 13.9 ± 8.3 ** |

与 DMSO 对照比, ** P<0.01

表 3 口服尼美舒利及其衍生物拮抗小鼠角叉菜足炎的效果

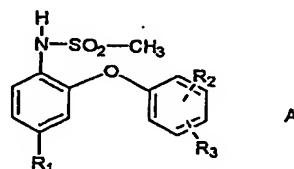
| 药物 | 剂量 Mm/kg (mg/kg) | 动物 数 | 足肿胀度 mm (M ± SD) | |
|----------------|---------------------|---------|------------------|----------------|
| | | | 3 小时 | 6 小时 |
| DMSO 对照 | | 16 | 3.56 ± 0.81 | 2.59 ± 1.52 |
| 尼美舒利 | 0.243 (75) | 8 | 2.10 ± 1.39 ** | 1.54 ± 0.78 * |
| | 0.485 (150) | 8 | 1.03 ± 0.88 ** | 0.79 ± 0.66 ** |
| S ₃ | 0.243 (102) | 8 | 0.95 ± 0.80 ** | 1.03 ± 0.74 * |
| | 0.485 (204) | 8 | 0.48 ± 0.59 ** | 0.71 ± 0.51 ** |
| S ₆ | 0.243 (82) | 8 | 0.58 ± 0.67 ** | 1.55 ± 1.18 |
| | 0.485 (164) | 8 | 0.90 ± 0.88 ** | 1.60 ± 1.00 |
| S ₇ | 0.243 (93) | 8 | 1.21 ± 1.05 ** | 1.94 ± 1.05 |
| | 0.485 (186) | 8 | 1.52 ± 0.92 ** | 1.58 ± 1.27 |

与 DMSO 对照比, *P<0.05 ** P<0.01

小鼠醋酸扭体镇痛试验结果表明: S₃ 的镇痛作用 [0.97Mm/kg] 约为尼美舒利 [0.97Mm/kg] 的 3 倍。S₆ [0.485Mm/kg] 的镇痛作用约为尼美舒利 [0.97Mm/kg] 的 2 倍。S₇ [0.97Mm/kg] 的镇痛作用, 与尼美舒利 [0.97Mm/kg] 相当。

抗小鼠角叉菜胶足炎试验结果表明: S₃ [0.243Mm/kg] 的抗炎作用约为尼美舒利 [0.243Mm/kg] 的 2 倍; S₆ [0.243Mm/kg] 约为尼美舒利 [0.243Mm/kg] 的 4 倍。S₇ [0.243Mm/kg] 约为尼美舒利 [0.243Mm/kg] 的 1.8 倍;

镇痛和抗炎作用的实验结果表明上述化合物均有一定的抗炎，镇痛效果。其中有的化合物镇痛、抗炎效果更好，用药剂量小毒性低。上述不同代号化合物的化学结构式如下：



| 药物代号 | A | R ₁ | R ₂ | R ₃ | 分子式 | 分子量 |
|----------------|---|------------------------------------|--------------------|---------------------|--|--------|
| 尼美舒利 | H | NO ₂ | H | H | C ₁₃ H ₁₂ N ₂ SO ₅ | 308.31 |
| S ₁ | N _a ⁺ H | NO ₂ | H | H | C ₁₃ H ₁₁ N ₂ SO ₅ Na | 330.29 |
| mix- | | | | | | |
| S ₂ | CH ₃ C ₆ H ₁₀ NH ₂ | NO ₂ | H | H | C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₅ S | 421.51 |
| S ₃ | Tran- CH ₃ C ₆ H ₁₀ NH ₂ | NO ₂ | H | H | C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₅ S | 421.51 |
| S ₄ | H | NH | H | H | C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S | 278.30 |
| S ₅ | H | -NHSO ₂ CH ₃ | H | H | C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₅ S ₂ | 356.41 |
| S ₆ | H | NO ₂ | H | 4'-OCH ₃ | C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₆ S | 338.33 |
| S ₇ | H | NO ₂ | 2'-NO ₂ | 4'-OCH ₃ | C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₈ S | 421.51 |

根据本发明，上述化合物可按已知方法配成肠道或非肠道组合药的制剂。如片剂、胶囊剂、颗粒剂、注射剂等。

有益的效果：本发明所述的化合物具有临床应用前景，可具有消炎镇痛效果而无明显的毒副作用。可为临幊上治疗各种炎症(如骨关节炎，呼吸道炎症)或肿瘤、血栓性脉管炎、手术后疼痛，经痛，耳鼻喉科疾病，以及外伤后疼痛、炎症及发烧等症狀提供新的品种以制备药物及药物组合。

结 论

非甾体抗炎药物(NSAID)具有消炎镇痛作用，已在临幊上广泛应

用于治疗各种炎症(如骨关节炎, 呼吸道炎症)或肿瘤、血栓性脉管炎、手术后疼痛, 经痛, 耳鼻喉科疾病, 以及外伤后疼痛、炎症及发烧等症状, 特别是关节炎中更为常用。尤其 COX₂的抑制剂磺酰苯胺类化合物不但具有消炎镇痛作用, 而副作用如胃肠道溃疡和出血等也大为减轻, 其中尼美舒利则更以效果显著, 毒副作用低而广为应用。但近年来发现即使尼美舒利, 它仍有相当的肝脏毒性。因此, 我们对之进行修饰, 以便能获得疗效更高、副作用更小的抗炎镇痛药物。本实验结果表明: 一些磺酰苯胺类衍生物确有更好的作用。此说明本发明所述的化合物具有临床应用前景,